

Katarzyna Kolačkov, Łukasz Łaczmanski, Grażyna Bednarek-Tupikowska

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wpływ polimorfizmów genu FTO na ryzyko otyłości

Influence of FTO gene polymorphisms on the risk of obesity

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przegląd aktualnych danych z piśmiennictwa dotyczących znaczenia polimorfizmów genu FTO (*fat mass and obesity associated gene*) w rozwoju otyłości. W dotychczasowych pracach wykazano, że istnieje związek między polimorfizmami tego genu a otyłością, wyrażoną wielkością wskaźnika masy ciała lub obwodem talii, a także łaknieniem oraz stężeniami leptyny i adiponektyny. Autorzy niektórych prac wskazują także na związek między nosicielstwem alleli ryzyka polimorfizmów genu FTO a niektórymi czynnikami metabolicznymi, takimi jak: wrażliwość na insulinę, stężenie glukozy, triglicerydów i cholesterolu. Nie wykazano jednoznacznie związku między polimorfizmami genu FTO a aktywnością fizyczną.

Gen FTO jest uważany za jeden z tych zwiększających ryzyko otyłości. Wyniki badań podkreślają, że oprócz zbyt wysokokalorycznej diety i zmniejszonego wydatkowania energii otyłość ma także złożone podłoże genetyczne.

Słowa kluczowe: gen FTO, gen podatności na otyłość, otyłość, polimorfizm

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2010, tom 6, nr 2, 101–107

ABSTRACT

The results of current research into the significance of the fat mass and obesity associated gene (FTO) polymorphisms in the development of obesity were shown. Recent examinations showed a

strong associations with polymorphisms of this gene and obesity traits, expressed by body mass index or waist circumference, food intake and both leptin and adiponectin level. Some researches indicate there is a strong link between carriers of risk allele of the FTO gene and metabolic factors as insulin sensitivity, glucose, triglycerides and cholesterol level. The clear association of gene FTO SNPs and physical activity wasn't showed.

The FTO, as obesity-susceptibility gene, increases the risk of obesity. The results underline, that apart from too high-calorie diet and reduced energy expenditure, the obesity has also a complex genetic ground.

Key words: FTO gene, obesity-susceptibility gene, obesity, polymorphism

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2010, vol. 6, No 2, 101–107

Wstęp

Otyłość i nadwaga stanowią jedno z największych zagrożeń XXI wieku. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) problem ten dotyczy około 30% dorosłych osób oraz około 20% dzieci i młodzieży — mieszkańców Europy [1]. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania otyłości jest jeszcze większa i corocznie wzrasta [2].

Otyłość stanowi czynnik ryzyka wielu chorób, w tym cukrzycy typu 2, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo naczyniowych, co prowadzi do znacznego zwiększenia śmiertelności [1, 3].

Gromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie jest wynikiem nadmiernego spożywania wysoko przetworzonej i wysoko kalorycznej żywności w stosunku do

Adres do korespondencji: mgr inż. Katarzyna Kolačkov
Pracownia Endokrynologii Molekularnej, Katedra i Klinika Endokrynologii,
Diabetologii i Leczenia Izotopami AM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
tel.: 71 784 25 58, faks: 71 327 09 57
e-mail: wilkaska@poczta.onet.pl
Copyright © 2010 Via Medica
Nadesłano: 21.02.2010 Przyjęto do druku: 30.03.2010

ilości wydatkowanej energii. Wiąże się to z rozwojem cywilizacyjnym i dotyczy przede wszystkim krajów dobrze rozwiniętych. Leczenie otyłości, a szczególnie jej powikłań, stanowi ważny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny [1].

Otyłość androidalna i jej konsekwencje metaboliczne, takie jak: insulinooporność, hiperinsulinemia, upośledzona tolerancja glukozy, dyslipidemia oraz nadciśnienie tętnicze są określane mianem zespołu metabolicznego. W jego patogenezie biorą udział głównie czynniki środowiskowe, ale także wiadomo, że pewną rolę odgrywają czynniki genetyczne, których znaczenie jest wciąż badane [4]. Wiadomo, że nie u wszystkich osób przyjmujących nadmiar kalorii rozwija się otyłość i jej następstwa. Stąd podejrzewano, że w patogenezie otyłości znaczną rolę odrywają czynniki genetyczne, których udział szacuje się na 40–70% [5]. Nosicielstwo niektórych alleli sprzyja pewnemu zwiększonemu ryzyku zachorowania, choć nie jest to czynnik decydujący, gdyż dominującą rolę odgrywają jednak czynniki środowiskowe. Wiedza o nosicielstwie polimorfizmów i mutacji genów predysponujących do otyłości może przyczynić się do skuteczniejszego zapobiegania i leczenia otyłości oraz związanych z nią chorób.

Wśród czynników wpływających na masę ciała i na rozmieszczenie tkanki tłuszczowej znaczącą rolę odgrywa wiele genów, a wśród nich szczególnie następujące:

- gen leptyny (LEP, *leptin*), receptora leptyny (LEPR, *leptin receptor*) oraz receptora melanokortyny typu 4 (MC4R, *melanocortin 4 receptor*) — LEP i MC mają podstawowe znaczenie w podwzgórzowej regulacji apetytu [5–8];
- gen receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów typu γ (PPAR γ , *peroxisomal proliferator activated receptor gamma*) — receptor odpowiada za różnicowanie fibroblastów w kierunku adipocytów oraz wpływa na metabolizm dojrzałych komórek [5–9];
- gen receptora β_3 adrenergicznego (ADRB3, *beta-3 adrenergic receptor*) — receptory biorą udział zarówno w procesach termogenezy, jak i lipolizy w tkance tłuszczowej [5–9];
- gen receptora endokannabinoidowego (CNR1, *cannabinoid receptor*) — receptory CB $_1$ znajdujące się w mózgu są integralną częścią sieci kontrolującej apetyt [10, 11];
- gen FTO (*fat mass and obesity associated gene*) — gen podatności na otyłość [12–14].

Oprócz podanych przykładów, obszerne informacje dotyczące udziału innych genów w patogenezie otyłości, zostały przedstawione w pracy Rankinen i wsp. [15].

Najmniej poznany do tej pory genem jest FTO. Celem tej pracy jest przedstawienie istniejącego stanu wiedzy dotyczącej roli polimorfizmów genu FTO w rozwoju otyłości.

Metody badań służących odkryciu genu podatności na otyłość (FTO)

Poprzez identyfikację alleli, które mają wpływ na rozwój niektórych chorób, można poznać etiologię chorób związanych z daną mutacją lub polimorfizmem. W poszukiwaniu tych zmian genetycznych bardzo przydatnym narzędziem stosowanym w ostatnich latach jest tak zwany *Genome-Wide Association* (GWA). Jest to projekt, który ma na celu identyfikację różnic genetycznych kształtujących zmienność w zakresie podatności na chorobę. Polega na porównaniu zmian polimorficznych u osób należących do grupy badanej i kontrolnej. Wykrycie istotnych statystycznie różnic pozwala na stwierdzenie związku polimorficznego z daną chorobą. W badaniach GWA analizie podlegają polimorfizmy pojedynczych par zasad (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) [16].

Badania te stały się możliwe dzięki pracom nad poznaniem ludzkiego genomu — *Human Genome Project*. Także wiele istotnych informacji dotyczących zmian polimorficznych i związanych z nimi chorób wnosi *HapMap Project*. Celem tego międzynarodowego projektu jest identyfikacja, określenie częstości występowania i wzajemnej korelacji wariantów genów kształtujących zmienność w zakresie występowania choroby. *HapMap Project* opiera swoje badania na grupach populacyjnych pochodzących z części Afryki, Europy i Azji [17].

Projekty, takie jak *Genome-Wide Association* i *HapMap Project*, dają szansę na znaczne przyspieszenie badań genetycznych i poznanie genetycznych aspektów wielu chorób.

Bardzo obiecujące są odkrycia ostatnich lat związane z genem FTO jako tym odpowiedzialnym za podatność na otyłość.

Pierwsze prace dotyczące badań nad nowo odkrytym genem FTO u zmutowanych myszy opublikowano w 1999 roku [18]. Odkrycie genu FTO w ludzkim genomie nastąpiło niezależnie i równolegle przez dwa zespoły badawcze, a wyniki ich prac opublikowano w 2007 roku [12–14]. Następnie pojawiło się wiele prac innych autorów, którzy na szeroką skalę przeprowadzili badania dotyczące znaczenia tego genu w rozwoju otyłości u ludzi. Badano związek między FTO a otyłością i jej wykładnikami, jak na przykład wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), a także zaburze-

niami metabolicznymi, schorzeniami związanymi z otyłością, szczególnie z cukrzycą typu 2, a także z wiekiem i płcią.

Gen FTO jest zlokalizowany na chromosomie 16 (16q12.2). To duży gen składający się z 9 egzonów obejmujących obszar ponad 400 kb [12].

Polimorfizm rs9939609 genu FTO

Wiele badań genu FTO przeprowadzono u osób z cukrzycą typu 2, która, jak wiadomo, często jest następstwem otyłości.

Ciekawe i znaczące wyniki badań dotyczące genu FTO przedstawiono w pracy Frayling i wsp. Przeprowadzono badania z wykorzystaniem GWA w grupie pochodzącej z Wielkiej Brytanii, obejmującej ponad 1900 osób chorujących na cukrzycę typu 2 oraz ponad 2900 osób stanowiących grupę kontrolną. Spośród badanych ponad 490 tysięcy SNPs wykazano, że istnieje ścisły związek między polimorfizmem rs9939609 genu FTO a występowaniem cukrzycy typu 2 (według *HapMap* częstotliwość występowania allelu A w populacji europejskiej wynosi 0,45) [14].

Korelację tą sprawdzano w kolejnym badaniu, które obejmowało składającą się z ponad 3700 osób grupę diabetyków i składającą się z ponad 5300 osób grupę kontrolną. Okazało się, że związek między cukrzycą typu 2 a badanym polimorfizmem jest uzależniony od wartości BMI, co wskazuje, że polimorfizm ten wiąże się bardziej z otyłością [14].

Wyniki kolejnych badań potwierdziły, że istnieje związek między polimorfizmem rs9939609 a masą ciała i wielkością BMI. Sprawdzone go w dużej grupie dorosłych i dzieci pochodzenia europejskiego. Wykazano, że nosicielstwo allelu A (39% populacji) wiąże się ze wzrostem wartości BMI. Można zatem wnioskować, że obecność tego allelu sprzyja wystąpieniu otyłości [14].

Potwierdzono te wyniki w dużej grupie, bo liczącej ponad 38 tysięcy Europejczyków. U homozygotycznych nosicieli allelu A (A/A), stanowiących 16% tej populacji, stwierdzono większą masę ciała o około 3 kg i większą o 1,67 raza podatność na otyłość w stosunku do osób niebędących nosicielami allelu ryzyka (T/T) [14].

Podobne wyniki uzyskano, badając związek między FTO rs9939609 a masą ciała i występowaniem cukrzycy typu 2 w grupie ponad 17 tysięcy mieszkańców Danii. Potwierdzono zależność między występowaniem allelu A a występowaniem nadwagi i otyłości. U homozygotycznych osób, będących nosicielami allelu A, stwierdzono wyższą o 3,3 kg masę

ciała, wyższy o 1,1 kg/m² BMI oraz zwiększony średnio o 2,3 cm obwód talii. Zwrócono także uwagę na związek pomiędzy występowaniem tego polimorfizmu a aktywnością fizyczną. U nieaktywnych fizycznie homozygotycznych nosicieli allelu A zanotowano wyższą wartość BMI w stosunku do homozygot — nosicieli allelu T [19].

Oprócz udowodnienia, że gen FTO ma związek z wyższą masą ciała u dorosłych podjęto także badania nad związkiem polimorfizmu genu FTO z występowaniem otyłości już w wieku dziecięcym, począwszy od noworodków do dzieci starszych i tych w wieku dojrzewania. Badano korelację między polimorfizmem genu FTO a masą urodzeniową i masą ciała dzieci w poszczególnych latach.

Po zbadaniu około 7,5 tysiąca dzieci pochodzących z Wielkiej Brytanii w wieku noworodkowym i w wieku 7–11 lat oraz ponad 4 tysiące dzieci pochodzących z Finlandii w wieku do 14 lat nie stwierdzono związku między polimorfizmem genu rs9939609 a masą urodzeniową. Wykazano natomiast zależność między badanym polimorfizmem a BMI u starszych dzieci (7–14 lat). Można wnioskować, że obecność allelu ryzyka genu FTO nie wpływa na wielkość masy urodzeniowej ciała, ale wiąże się znacząco z większym ryzykiem wystąpienia otyłości u starszych dzieci (kiluletnich) [14].

Inni badacze oceniali wpływ polimorfizmu rs9939609 na masę tkanki tłuszczowej i parametry metaboliczne w grupie 234 noworodków w wieku 2 tygodni po urodzeniu. Wykazali, że istnieje związek między występowaniem allelu A tego polimorfizmu a predyspozycją do otyłości u noworodków już w okresie pierwszych 2 tygodni życia. U homozygotycznych nosicieli allelu A zanotowano wyższą o 17% całkowitą masę tkanki tłuszczowej i masę tłuszczu brzuszego, a ponadto wyższe o 37% stężenie wisfatyny [20].

Związek nosicielstwa allelu A (SNP rs9939609) z otyłością potwierdzono również w grupie ponad 2700 dzieci (4–10 lat) pochodzących ze Szkocji. Nosicielstwo tego allelu wiązało się z wyższą masą ciała, wyższym BMI i wyższą masą tkanki tłuszczowej (o 1,78 kg) [21].

Wyniki badań nad polimorfizmem rs9939609 genu FTO a czasem wystąpienia otyłości wykazały, że polimorfizm ten nie ma związku z masą urodzeniową, ale wpływa na rozwój otyłości już od wczesnego dzieciństwa [14, 20, 21].

W pracy Qi i wsp. badano, czy korelacja między występowaniem SNP rs9939609 utrzymuje się wraz ze starzeniem się ustroju. Wykazano, że u mężczyzn w wieku powyżej 65 lat jest mniejsza zależność między występowaniem SNP rs9939609 a wielkością BMI, co może się wiązać z utratą masy tkanki tłuszczowej wraz

ze starzeniem się. U kobiet natomiast zależność ta była stała, niezależna od wieku [22].

Można wynioskować z powyższych prac, że prawdopodobnie istnieje związek między polimorfizmem genu FTO a masą ciała również wraz ze starzeniem się ustroju.

Kolejna grupa prac była poświęcona zbadaniu zależności między polimorfizmem genu FTO a łaknieniem.

W pracy Cecil i wsp. wykazano, że nosicielstwo allelu ryzyka polimorfizmu rs9939609 genu FTO wiąże się z większym spożyciem kalorii [21].

W badaniu przeprowadzonym wśród 131 dzieci w wieku 4/5 lat pochodzących z Wielkiej Brytanii stwierdzono znaczące różnice w ilości spożywanych pokarmów w 3 grupach genotypowych — A/A, A/T, T/T. Zarejestrowano większe o 25% przyjmowanie pokarmu u homozygot — nosicieli allelu A. Podjęto także badania mające na celu potwierdzenie, czy istnieje związek między polimorfizmem rs9939609 genu FTO a aktywnością fizyczną. Nie wykazano takiej zależności [23].

Związek między występowaniem polimorfizmu rs9939609 a wielkością łaknienia i ilością spożywanego pokarmu wykazano też w innej pracy. Wśród ponad 3 tysięcy dzieci w wieku 8–11 lat, u homozygotycznych nosicieli allelu A autorzy stwierdzili znacząco niższe poczucie sytości, a ponadto potwierdzili zależność między badanym polimorfizmem a wielkością BMI i obwodem talii [24].

Można zatem przypuszczać, że gen FTO może oddziaływać na ilość tkanki tłuszczowej, a tym samym wielkość BMI także poprzez wpływ na uczucie sytości i łaknienie.

W kolejnych pracach oceniano nie tylko związek między polimorfizmem genu FTO a masą ciała, łaknieniem czy aktywnością fizyczną, ale także korelację z różnymi zaburzeniami metabolicznymi, które są następstwem otyłości.

W badaniu niemieckiej grupy dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych z nadwagą i otyłością potwierdzono związek między występowaniem SNP rs9939609 a otyłością. Nie wykazano jednak związku ze stężeniem glukozy, triglicerydów oraz cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoproteins*) i frakcji LDL (*low-density lipoproteins*) w surowicy na czczo [25].

W innym badaniu wykazano, że nosiciele allelu ryzyka mają obniżoną wrażliwość na insulinę i wyższe stężenia leptyny [19]. W pracy Qi i wsp. potwierdzono również niższe stężenie adiponektyny oraz wyższe stężenie leptyny u homozygotycznych nosicieli allelu ryzyka genu FTO, chorujących na cukrzycę typu 2 [22].

W badaniu ponad 17 tysięcy dorosłych Europejczyków oceniono zależność między występowaniem

polimorfizmu rs9939609 a dziesięcioma czynnikami, które mogą się składać na zespół metaboliczny. Potwierdzono związek między nosicielstwem allelu ryzyka a wyższą wartością wskaźnika BMI, zwiększonym obwodem talii, a także stężeniem insuliny, glukozy, triglicerydów i cholesterolu, które korelowały z wielkością BMI [26].

Wyniki te potwierdzono w innej populacji, którą stanowiła wieloetniczna grupa składająca się z 325 mieszkańców południowej Azji, 299 mieszkańców Chin, 400 osób zamieszkujących rejon Oji-Cree (Ontario, Kanada) oraz 1097 mieszkańców Grenlandii. Wykazano u nich związek między badanym polimorfizmem genu FTO a występowaniem cech zespołu metabolicznego. Analiza poszczególnych grup etnicznych wykazała, że korelacja ta była szczególnie istotna w populacji zamieszkującej południowy rejon Azji oraz wśród mieszkańców Grenlandii. W pozostałych grupach ten związek był znacznie słabszy. Autorzy tłumaczyli to zróżnicowaną częstotliwością występowania allelu A w poszczególnych populacjach (0,32 — mieszkańcy Południowej Azji, 0,18 — mieszkańcy Grenlandii, 0,12 — mieszkańcy Chin, 0,066 — mieszkańcy rejonu Oji-Cree) [27]. Według *HapMap Project* częstotliwość występowania genotypu A/A wśród mieszkańców Chin i Japonii wynosi 0,14 [14].

Gen FTO kandyduje zatem do tego, by podkreślić genetyczne podłoże zespołu metabolicznego.

Kolejna grupa prac nad udziałem polimorfizmu genu FTO w rozwoju niektórych patologii przebiegających z otyłością dotyczy kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*). Wiadomo, że zwiększona masa tkanki tłuszczowej, występująca u 38–80% kobiet z tym zespołem, odgrywa ważną rolę w rozwoju zaburzeń hormonalnych i znacząco podwyższa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [28].

W badaniu 463 pacjentek z PCOS i grupy kontrolnej składającej się z ponad 1300 osób wykazano, że wariant genu FTO — SNP rs9939609 wpływa na rozwój otyłości i jej powikłań metabolicznych. Nie zauważono związku genu FTO z istniejącymi w tym zespole zaburzeniami hormonalnymi, a szczególnie z podwyższonym stężeniem testosteronu [29].

Jak już wspomniano, otyłość i związane z nią choroby mogą prowadzić do przedwczesnej śmierci [1, 3]. Zbadano korelację między występowaniem polimorfizmu genu FTO a śmiertelnością. W badaniu obejmującym grupę otyłych mieszkańców Danii i grupę kontrolną mężczyzn w średnim wieku wykazano, że wariant genu FTO może przyczyniać się do zwiększenia śmiertelności poprzez sprzyjanie chorobom związanym z otyłością. Stwierdzono większą śmiertelność w gru-

pie otyłych mężczyzn. Zależność ryzyka zgonu od otyłości była zbliżona do wskaźnika śmiertelności spowodowanego paleniem papierosów [30].

Inne polimorfizmy genu FTO

Polimorfizm SNP rs9939609 nie jest jedynym dla genu FTO mającym wpływ na rozwój otyłości. Wykorzystując *Genome-Wide Association*, zbadano związek ponad 360 tysięcy polimorfizmów z otyłością w grupie ponad 6000 osób. Byli to mieszkańcy Sardinii, kobiety i mężczyźni w wieku 14–102 lat. Pod uwagę brano wykładniki otyłości, takie jak: BMI, obwód bioder i masa ciała. W przypadku 8 polimorfizmów stwierdzono ich mocny związek z masą ciała i obwodem bioder, a w przypadku dziewięciu z BMI. Najsilniejszy związek z tymi 3 cechami wykazał polimorfizm rs9930506 genu FTO. U homozygotycznych nosicieli allelu ryzyka (allel G) zanotowano wyższą wartość wskaźnika BMI (o 1,3 kg/m²) w stosunku do osób niebędących nosicielami tego allelu.

Następnie badania dotyczące tego polimorfizmu przeprowadzono w grupie ponad 3400 osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Grupa składała się z Amerykanów afrykańskiego, hiszpańskiego i europejskiego pochodzenia. Potwierdzono zależność między występowaniem wariantu genu FTO a trzema wykładnikami otyłości (BMI, masa ciała, obwód bioder) wśród Amerykanów hiszpańskiego i europejskiego pochodzenia. Homozygotyczni nosiciele allelu G mieli o 1,03 kg/m² wyższy BMI w stosunku do grupy z genotypem A/A. U Amerykanów afrykańskiego pochodzenia nie stwierdzono zależności między występowaniem polimorfizmu a otyłością, co może wiązać się z niewielką częstotliwością występowania allelu G w tej populacji [13].

Z wyników powyższych badań można wywnioskować, że polimorfizm rs9930506 genu FTO odgrywa rolę w patogenezie otyłości w populacji amerykańskiej pochodzenia hiszpańskiego i europejskiego.

Zidentyfikowano też inne geny, które odgrywają znaczącą rolę w patogenezie otyłości [5–11]. Receptor melanokortyny typu 4 bierze udział w regulacji masy ciała poprzez kontrolę spożywania pokarmu i wydatkowania energii. Najbardziej znaczącym tu polimorfizmem jest Val113Ile [31, 32].

W *Genome-Wide Association* wykazano związek między równoczesnym występowaniem polimorfizmów, takich jak rs1421085 genu FTO i rs17782313 genu MC4R a otyłością. Przebadano 4700 mieszkańców Finlandii i ponad 3000 Francuzów i wykazano, że u nosicieli trzech lub czterech alleli ryzyka (genu FTO

i MC4R) jest 3-krotnie większa podatność na rozwój otyłości, szczególnie w okresie dzieciństwa. Równoczesne nosicielstwo allelu ryzyka genu FTO i MC4R zwiększa znacząco ryzyko otyłości i zachorowania na cukrzycę typu 2. Stwierdzono też, że mała aktywność fizyczna pogłębia wpływ polimorfizmu rs1421085 na rozwój otyłości. U nieaktywnych fizycznie nosicieli allelu ryzyka genu FTO zanotowano wyższą wartość BMI, podczas gdy aktywni nosiciele mieli porównywalną wartość BMI w stosunku do osób niebędących nosicielami. Natomiast nie stwierdzono zależności między genem MC4R a aktywnością fizyczną [33].

Zbadano także, czy istnieje związek między innymi polimorfizmami genu FTO — rs1421085 i rs17817449 a występowaniem otyłości i biochemicznymi związanymi z nią cechami. Wśród przebadanych 900 mieszkańców z nadwagą (średnia wartość BMI — 27,6 kg/m²) pochodzących z Quebecu stwierdzono, że istnieje związek między badanymi polimorfizmami a BMI, masą ciała i obwodem talii (szczególnie SNP rs17817449), a także wrażliwością na insulinę oraz ze stężeniem leptyny [34].

W innej pracy przeprowadzonej w grupie mieszkańców Japonii, która składała się z ponad 900 otyłych osób (BMI ≥ 30 kg/m²) i ponad 1500-osobowej grupy kontrolnej (BMI < 25 kg/m²) zbadano, czy istnieje związek między innymi polimorfizmami genu FTO a występowaniem otyłości i związanymi z nią zaburzeń metabolicznych. Stwierdzono, że obecność allelu ryzyka SNP rs9939609 nie była znacząco związana z wyższym BMI w tej grupie populacyjnej (według *HapMap* częstotliwość występowania genotypu A/A — 0,14 [14]). Największy wpływ na BMI wykazał polimorfizm rs1558902. Nie było związku między tym polimorfizmem a stężeniami w surowicy na czczo glukozy, całkowitego cholesterolu, cholesterolu frakcji HDL ani z wysokością ciśnienia tętniczego [35].

Ciekawe badania przeprowadzono w grupie Amiszów — mieszkańców Pensylwanii, którzy nie akceptują nowoczesnej techniki ani związanych z nią udogodnień. Zajmują się rolnictwem i rzemiosłem, przez co są bardziej aktywni fizycznie. Badaną grupę stanowiło 704 dorosłych, zdrowych Amiszów w średnim wieku, wśród której szukano związku między 92 SNPs a wskaźnikiem BMI. Największą zależność z otyłością wykazał polimorfizm rs1861868 genu FTO. Każdy allel ryzyka (allel A) wpływał na wzrost zagrożenia wystąpieniem nadwagi i otyłości. U nosicieli tego allelu zanotowano zwiększony obwód talii, większą masę ciała o około 2 kg i większą wartość BMI o 0,75 kg/m². Podobne zależności zauważono w przypadku nosicielstwa allelu ryzyka (allel C) polimorfizmu rs1477196. Na-

stępnie porównano związek między haplotypami (po zestawieniu trzech polimorfizmów, kolejno rs1861868, rs1477196, oraz rs9939609) a wielkością BMI. W grupie osób z haplotypem GTA (33%) wykazano mniejszą wartość BMI, natomiast osoby z haplotypem ACT (35%) oraz ACA (10%) miały wyższą wartość tego wskaźnika. Niezależnie od występowania allelu A czy T polimorfizmu rs9939609, pozostałe dwa polimorfizmy wykazywały związek z wartością BMI w badanej grupie. Wpływ aktywności fizycznej na wartość BMI był najbardziej widoczny u homozygotycznych nosicieli allelu A SNP rs1861868. U mniej aktywnych fizycznie Amisów allel A tego polimorfizmu związany był z wyższą wartością BMI i otyłością, natomiast nie zauważono wśród aktywnych nosicieli allelu ryzyka związku [36].

Udział genu FTO w regulacji równowagi energetycznej

Nie poznano jeszcze całkowicie mechanizmu działania genu FTO w regulacji gospodarki energetycznej. Wiadomo, że gen ten koduje demetylazę 2-oxoglutaranową, zależną od DNA — enzym obecny w wielu tkankach, szczególnie w podwzgórzu, ośrodku kontrolującym łaknienie i wydatkowanie energii. Ekspresja tego genu jest hamowana przez pośrednie metabolity cyklu Krebsa, w szczególności fumaran [37].

Uważa się, że wariant genu FTO predysponującego do otyłości może odgrywać rolę raczej w kontroli przyjmowania pokarmu i rodzaju preferencji żywieniowych, w mniejszym stopniu w regulacji wydatkowania energii. Takie wnioski zostały potwierdzone w pracy Cecil i wsp., którzy wykazali, że allel genu ryzyka wiązał się ze wzrostem poboru energii [21]. Podobne wyniki zostały opublikowane przez Wardle i wsp., którzy stwierdzili, że dzieci, u których nie zidentyfikowano allelu ryzyka, jadły mniej w porównaniu z nosicielami jednego bądź dwóch alleli ryzyka [23]. W kolejnej pracy tego autora potwierdzono, że istnieje związek między występowaniem polimorfizmu genu FTO a uczuciem sytości [24].

Poszukując dalej mechanizmów działania genu FTO przeprowadzono badania dotyczące ekspresji mRNA genu FTO. W doświadczeniu przeprowadzonym na myszach, obszarem najbogatszym w mRNA genu FTO był mózg, a szczególnie podwzgórze. Ilość mRNA znajdującego się w jądrze łukowatym jest regulowana poprzez spożywanie lub brak pokarmu. Polimorfizmy genu FTO związane z otyłością mogą prawdopodobnie oddziaływać poprzez zmianę ekspresji mRNA genu FTO [37].

Kolejna hipoteza dotycząca mechanizmu działania polimorfizmu genu FTO na rozwój otyłości wskazuje,

że gen FTO bierze udział w adipogenezie poprzez wpływ na insulinowrażliwość w korze mózgowej [38].

Inni badacze wskazują, że gen FTO bierze udział bezpośrednio w metabolizmie komórek tłuszczowych poprzez wpływ na lipolizę. Przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego w grupie 306 zdrowych kobiet, mieszkanek Sztokholmu w wieku 20–72 lat, które wskazują na wyższą aktywność lipolityczną u kobiet, niebędących nosicielkami allelu ryzyka (SNP rs9939609), niezależnie od wielkości BMI. Wyniki tych badań mogą sugerować, że gen FTO może regulować masę tłuszczową ciała poprzez wpływ na lipolizę w adipocytach.

Zauważono także większą ilość mRNA tego genu w tkance tłuszczowej u otyłych kobiet. Porównano ekspresję mRNA tego genu w dojrzałych komórkach tłuszczowych i w tkance tłuszczowej. Wykazano silniejszą ekspresję w adipocytach, co może sugerować, że ekspresja mRNA genu FTO jest uruchamiana na wczesnym etapie różnicowania się preadipocytów [39].

Mimo licznych badań nie poznano do tej pory ostatecznie, poprzez jakie mechanizmy molekularne określone polimorfizmy genu FTO sprzyjają występowaniu otyłości. Wyniki badań genetycznych uwarunkowań otyłości budzą nadzieję na przyszłość na powstanie nowych leków, które będą u określonych osób leczyły otyłość i tym samym zapobiegały wystąpieniu wielu jej groźnych powikłań.

Podsumowanie

Przedstawione dane wskazują, że istnieje znacząca zależność między występowaniem alleli ryzyka polimorfizmów genu FTO a wskaźnikami BMI [13, 14, 19, 21, 24, 26, 29, 33–36], stężeniem leptyny [19, 22, 34] i adiponektyny [22]. Związek między polimorfizmami FTO a łaknieniem podkreśla rolę tego genu w kontroli przyjmowania pokarmu i rodzaju preferencji żywieniowych [21, 23, 24]. Wyniki niektórych badań wskazują również na związek między nosicielstwem alleli ryzyka genu FTO a składowymi zespołu metabolicznego (korelującymi z BMI), takimi jak: obwód talii [13, 19, 24, 26, 27, 34, 36], wrażliwość na insulinę [19, 26, 34], stężenie glukozy, triglicerydów i cholesterolu [26, 27]. Nie znaleziono natomiast jednoznacznego związku genu z aktywnością fizyczną [19, 23, 33, 36].

Gen FTO jest jednym z genów warunkujących złożone genetyczne podłoże otyłości i jej konsekwencji metabolicznych. Poznanie genetycznych aspektów otyłości być może w niedalekiej przyszłości pozwoli na skuteczniejszą walkę z tą poważną plagą naszych czasów.

Piśmiennictwo

1. Branca F., Nikogosian H., Lobstein T.: The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 2007.
2. Ogden C., Carroll M., Curtin L. i wsp.: Prevalence of overweight and obesity in the United States 1999–2004. *JAMA* 2006; 295: 1549–1555.
3. Katzmarzyk P., Janssen I., Ardern C.: Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality. *Obes. Rev.* 2003; 4: 257–290.
4. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J.: Zespół metaboliczny. Część II: patogeneza zespołu metabolicznego i jego powikłań. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008; 62: 543–558.
5. Comuzzie A., Allison D.: The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280: 1374–1377.
6. Męćsekalski B., Czyżyk A., Warenik-Szymankiewicz A.: Rola genów w powstawaniu otyłości. Współczesne poglądy, patogeneza, aspekty kliniczne. *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.* 2008; 5: 27–37.
7. Mutch D., Clément K.: Genetics of human obesity. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 20: 647–664.
8. Sikaris K.: The clinical biochemistry of obesity. *Clin. Biochem. Rev.* 2004; 25: 165–181.
9. Ochoa M., Marti A., Azcona C. i wsp.: Gene-gene interaction between PPAR γ 2 and ADR β 3 increases obesity risk in children and adolescents. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28: 37–41.
10. Bellocchio L., Cervino C., Pasquali R. i wsp.: The endocannabinoid system and energy metabolism. *J. Neuroendocrinol.* 2008; 20: 850–857.
11. Russo P., Strazzullo P., Cappuccio F. i wsp.: Genetic variations at the endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) are associated with obesity phenotypes in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 2382–2386.
12. Loos R., Bouchard C.: FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev.* 2008; 9: 246–250.
13. Scuteri A., Sanna S., Chen W. i wsp.: Genome-Wide Association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007; 3: 1200–1210.
14. Frayling T., Timpson N., Weedon M. i wsp.: A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–894.
15. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y. i wsp.: The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006; 14: 529–644.
16. Wang W., Barratt B., Clayton D. i wsp.: Genome-Wide Association studies: theoretical and practical concerns. *Nat. Genet.* 2005; 6: 109–119.
17. The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426: 789–796.
18. Peters T., Ausmeier K., Rüther U.: Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. *Mamm. Genome* 1999; 10: 983–986.
19. Andreasen C., Stender-Petersen K., Mogensen M. i wsp.: Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes* 2008; 57: 95–101.
20. López-Bermejo A., Petry C., Díaz M. i wsp.: The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 1501–1505.
21. Cecil J., Tavendale R., Watt P. i wsp.: An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2558–2566.
22. Qi L., Kang K., Zhang C. i wsp.: Fat mass- and obesity-associated (FTO) gene variant is associated with obesity. Longitudinal analyses in two cohort studies and functional test. *Diabetes* 2008; 57: 3145–3151.
23. Wardle J., Llewellyn C., Sanderson S. i wsp.: The FTO gene and measured food intake in children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2009; 33: 42–45.
24. Wardle J., Carnell S., Haworth C. i wsp.: Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3640–3643.
25. Müller D., Hinney A., Scherag A. i wsp.: Fat mass and obesity associated gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Medical Genetics* 2008; 9: 85–90.
26. Freathy R., Timpson N., Lawlor D. i wsp.: Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes* 2008; 57: 1419–1426.
27. Al-Attar S., Pollex R., Ban M. i wsp.: Association between the FTO rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non-Caucasian multi-ethnic sample. *Cardiovascular Diabetology* 2008; 7: 5–10.
28. Barber T., McCarthy M., Wass J. i wsp.: Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2006; 65: 137–145.
29. Barber T., Bennett A., Groves C. i wsp.: Association of variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2008; 51: 1153–1158.
30. Zimmermann E., Kring S., Berentzen T. i wsp.: Fatness-associated FTO gene variant increases mortality independent of fatness — in cohorts of Danish men. *PLoS One* 2009; 4: 4428–4433.
31. MacNeil D., Howard A., Guan X. i wsp.: The role of melanocortins in body weight regulation: opportunities for the treatment of obesity. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 440: 141–157.
32. Rutanen J., Pihlajamäki J., Karhapa P. i wsp.: The Val103Ile polymorphism of melanocortin-4 receptor regulates energy expenditure and weight gain. *Obes. Res.* 2004; 12: 1060–1066.
33. Cauchi S., Stutzmann F., Cavalcanti-Proença C. i wsp.: Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *J. Mol. Med.* 2009; 87: 537–546.
34. Do R., Bailey S., Desbiens K. i wsp.: Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes* 2008; 57: 1147–1150.
35. Hotta K., Nakata N., Matsuo T. i wsp.: Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J. Hum. Genet.* 2008; 53: 546–553.
36. Rampersaud E., Mitchell B., Pollin T. i wsp.: Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1791–1797.
37. Gerken T., Girard C., Tung Y. i wsp.: The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007; 318: 1469–1472.
38. Tschirrer O., Preissl H., Yokoyama Y. i wsp.: Variation in the FTO gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. *Diabetologia* 2007; 50: 2602–2603.
39. Wählén K., Sjölin E., Hoffstedt J.: The common rs9939609 gene variant of the fat mass and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *J. Lipid. Res.* 2008; 49: 607–611.